Phosphorsäureester-vergiftung

Walter Ziß

1980

PHOSPHORSÄUREESTERVERGIFTUNG

Walter Ziß

Aus dem PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUT der Universität
München
Direktor: Prof. Dr. med. Wolfgang Forth

PHOSPHORSÄUREESTERVERGIFTUNG

(PARATHION)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Walter Ziß

aus
München

Jahr

198o

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Nikolaus Weger
Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Wolfgang Forth
Dekan: Prof. Dr. med. Wolfgang Spann
Tag der mündlichen Prüfung: 27.11.1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Herrn Prof. Dr. med. Nikolaus Weger danke ich sehr herzlich für die Übernahme der Doktorarbeit und für die liebenswürdige Beratung.

Besonderen Dank möchte ich Herrn Dr. med. Max Daunderer aussprechen für die Betreuung, stete Unterstützung und Förderung meiner Arbeit.

Nicht zuletzt möchte ich Frau E. Mück danken für die wertvolle technische Hilfe, mit der sie zum Gelingen meiner Arbeit beigetragen hat.

INHALTSVERZEICHNIS

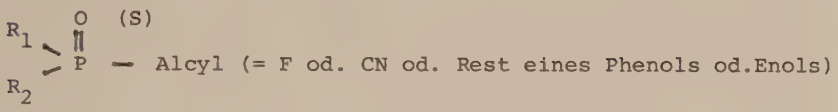
		Seite
1.	Name des Stoffes	1
2.	Beschaffenheit	2
3.	Vorkommen	3
4.	Stoffwechselverhalten, Wirkungscharakter, Toxizität	4
4.1.	Aufnahme	4
4.2.	Wirkung, Metabolismus, Ausscheidung	4
4.2.1.	Voraussetzung	4
4.2.2.	Intoxikation	8
4.2.3.	Wirkungscharakter	9
4.2.3.1.	Muskarinartige Wirkung	1o
4.2.3.2.	Nikotinartige Wirkung	1o
4.2.3.3.	Direkte toxische Wirkung	11
4.3.	Toxizität	11
4.3.1.	LD_{5o}	11
4.3.2.	Spätschäden und Nebenwirkungen	12
4.3.2.1.	Leber und Gastrointestinaltrakt	12
4.3.2.2.	Lunge und Respirationstrakt	13
4.3.2.3.	ZNS, periphere NS, Psychiatrie	14
4.3.2.4.	Auge	15
4.3.2.5.	Urogenitaltrakt	15
4.3.2.6.	Herz-Kreislauf	15
4.3.2.7.	Haut	16
4.3.2.8.	Allergie	16
4.3.3.	Mutagene Effekte	16
4.3.4.	Teratogene Effekte	17
4.3.5.	Verordnung und Vorsichtsmaßnahmen	17
5.	Symptome und klinische Befunde	19
5.1.	Chronische Vergiftung	19
5.2.	Akute Vergiftung	19
5.2.1.	Diagnose	19
5.2.2.	Einteilung in vier Schweregrade	2o
5.2.2.1.	Latente Vergiftung	2o

		Seite
5.2.2.2.	Leichte Vergiftung	2o
5.2.2.3.	Mittelschwere Vergiftung	2o
5.2.2.4.	Schwere Vergiftung	21
5.2.3.	Differentialdiagnose	21
6.	Nachweis	23
6.1.	Bestimmung der Cholinesterasen-aktivität	23
6.1.1.	Manometrische Methode	23
6.1.2.	Potentiometrische Methode	23
6.1.3.	Dünnschicht-, Gaschromatographie	24
6.1.4.	UV-spektroskopische Untersuchung	24
6.1.5.	Papierchromatographische Untersuchung	24
6.1.6.	Schnellmethoden	25
6.1.7.	Testpapierverfahren	25
6.2.	Urinuntersuchungen	25
6.3.	Therapeutischer Test	26
6.4.	"In-vivo"-Test	26
7.	Richtlinien für die Behandlung	27
7.1.	Antidottherapie	27
7.2.	Elementarhilfe	27
7.3.	Entgiftung	29
7.4.	Komplikationen	3o
7.5.	Asservierung	31
7.5.1.	Allgemein	31
7.5.2.	Exitus letalis	32
7.6.	Transport	32
8.	Spezialitäten	33
8.1.	Atropin	33
8.1.1.	Eigenschaften	33
8.1.2.	Zusammensetzung und Anwendung	33
8.1.3.	Wirkung	33
8.1.4.	Antidot	33
8.2.	Obidoxim	34
8.2.1.	Eigenschaften	34
8.2.2.	Zusammensetzung und Anwendung	34

		Seite
8.2.2.1.	Toxogonin	34
8.2.2.2.	PAM	34
8.2.3.	Wirkung	35
8.3.	Serumcholinesterasen	35
8.4.	Blutaustauschtransfusionen	35
8.5.	Hämodialyse	36
8.6.	Hämoperfusion	36
8.7.	Solcoseryl	37
9.	Zusammenfassung	38
1o.	Literaturhinweise	41

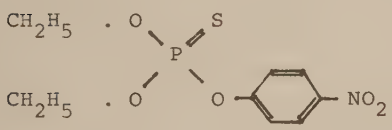
1. Name des Stoffes

Alle wirksamen Alkylphosphate haben das folgende chemische Strukturbild:



Als Zentrum steht ein fünfwertiges P-Atom, an das ein S oder O doppelt gebunden ist; hinzu kommen noch zwei Alkyl- oder Alkoxyreste oder auch zwei basische Reste, z.B. von sekundären Basen. Für die fünfte Valenz des Phosphors muß eine Säuregruppe übrigbleiben. Alle Verbindungen lösen sich im Allgemeinen schlecht in Wasser, gut aber in organischen Lösungsmitteln (Klimmer, 1971; Moeschlin, 1972).

Für das Parathion (o,o-Diäthyl-o-p-nitrophenyl-thiophosphorsäureester) steht die Strukturformel (Hazleton, 1967; Klimmer, 1971; "Bayer" Brosch., 1953):



Als Synonyma für Alkylphosphate sind Organophosphate und Phosphorsäureester gebräuchlich.

Handelspräparate:

E 605 (-forte)
Eftol
Parathion forte
Parathion P-O-X Konz.
Folidol-Öl
E 605 Spritzpulver
E 605 - Combi (d.h. in Kombination mit der organischen Phosphorverbindung Demeton) (Dtsch. Raiffeisen, 1979).

2. Beschaffenheit

Die Substanz des Diäthyl-p-nitrophenylesters der Thiophosphorsäure ist eine braungelbe bis dunkelbraune, ölige Flüssigkeit (E 605: blaue Warnfarbe) mit einem knoblauchähnlichen Geruch. Sie ist in vielen organischen Lösungsmitteln, wie Estern, Alkoholen, Ketonen, Äthern, aromatischen und alkylierten aromatischen Kohlenwasserstoffen, sowie in pflanzlichen und tierischen Ölen und Fetten löslich, dagegen schwerlöslich in Petroläther und Mineralöl ("Bayer" Brosch., 1953). In Wasser ist das Chemikal nur wenig löslich (1 : 24000 bei 25°C). Hinzu kommt eine geringe Flüchtigkeit mit 0,09 mg/m^3 bei 20 °C und mit 0,35 mg/m^3 bei 30 °C (Klimmer, 1971).

Das Molekulargewicht beträgt 291,27, seine Dichte 1,26665 bei 25°C, der Brechungsexponent 1,53668 $n_D^{20°C}$ (Hazleton, 1967). In wäßriger Lösung bei Zimmertemperatur und bei pH-Werten zwischen 4 und 8 ist die Substanz weitgehend beständig, während sie im alkalischen Bereich bei pH-Werten zwischen 9 und 11 progressiv zerstört wird.

Der Schmelzpunkt wird bei 6,1°C, der Siedepunkt bei 157 bis 162 °C (0,6 mmHg) und 375 °C (760 mmHg) angegeben. Dementsprechend gering ist der Dampfdruck bei Zimmertemperatur (24 °C) 0,00003; 0,0028 bei 70,7 °C. Die Substanz ist bis 120-160 °C beständig und zersetzt sich bei 215 °C. Die Oberflächenspannung einer gesättigten Lösung beträgt 64 dyn/cm, deren elektrisches Leitvermögen K = 3 x 10^{-5} (Hazleton, 1967; "Bayer" Brosch. 1953).

3. Vorkommen

Organische Phosphorsäureesterverbindungen bilden eine wichtige Gruppe der Schädlingsbekämpfungsmittel. Es handelt sich hierbei um sehr wirkungsvolle Kontakt-, Fraß- und Inhalationsgifte, die im Land- und Gartenbau, aber auch im häuslichen Garten, Verwendung finden. Sie dienen hauptsächlich zur Bekämpfung von Spinnmilben, Pilzen, Nematoden, Insekten (Brugsch-Klimmer, 1966) - vor allem auch größerer, oder durch einen stärkeren Panzer geschützter Kerbtiere, wie Heuschrecken, Kartoffelkäfer, Maikäfer etc. - und verschiedener Läusearten (Moeschlin, 1972).

Für den Wirkstoff Parathion-äthyl in den einzelnen Handelsprodukten gilt folgende Aufwandmenge bzw. Anwendungskonzentration (Dtsch. Raiffeisen, 1979):

E 605 forte	allgemein	0,051-0,1 %
Eftol	Getreide	210 cm^3/ha
Parathion forte	Ölfrucht	210 bzw. 600 cm^3/ha
Parathion P-O-X konz.	Grünland	300 - 450 cm^3/ha
	Forst	0,035 % bzw. 210 cm^3/ha
E 605 Spritzpulver		0,35 %
E 605 Combi	allgemein	0,1-0,15 %
	Rüben	600 cm^3/ha
	Vektoren an Rüben	1000 cm^3/ha

Man unterscheidet also zwischen den eigentlichen, chemischen Wirkstoffen, den daraus hergestellten Handelspräparaten und schließlich den zur Anwendung kommenden, verdünnten Zubereitungen dieser Präparate. Parathion kommt allgemein nur in maximal 3 % Lösung als Sprühmittel bzw. in maximal 4 % Lösung als Aerosol (Nebel, Rauch) auf den Markt (Brookes, 1960).

Alkylphosphate werden noch als Zusatz zu Benzin, hydraulischen Flüssigkeiten, Baumwolldefolianten und als Zwischenprodukte der Industrie verwendet. (Hazleton, 1967).

4. Stoffwechselverhalten, Wirkungscharakter, Toxizität

4.1 Aufnahme

Allen Phosphorsäureestern ist gemeinsam, daß sie sowohl durch die Haut, die Atemwege als auch durch das Verdauungssystem in den Körper gelangen können (Lopez, 197o).
Lösungen in organischen Lösungsmitteln werden beschleunigt, wäßrige Emulsionen werden nur zögernd von der Haut aufgenommen. Hitze, Schwitzen und Entzündung verstärken jedoch die Resorption (Brugsch-Klimmer, 1966). Außerdem ist die perkutane Absorption vom Applikationsort abhängig. So bedingen dicke Hornhautschichten an Hand und Fußsohle sehr geringe Permeabilität, während die Kopfhaut und das Skrotum eine bis zu hundertmal größere Durchlässigkeit für die Wirkstoffe haben können (Eckert, 1977).

Sehr schnell erfolgt die Resorption nach oraler Aufnahme. Innerhalb der ersten Minute treten die ersten Vergiftungserscheinungen auf. Selten kann durch bestimmte Zusätze auch die orale Resorption sich verzögern und sich wie bei dermaler Kontamination, erst nach mehreren Minuten auswirken (Moeschlin, 1972).

Besondere Bedeutung kommt der Atemluft zu, da bei Anwendung der Pestizide in Form von Aerosolen die feinen Partikel leicht inhaliert werden können. Nach pulmonaler Aufnahme des Mittels treten die ersten Symptome sofort auf (Lopez, 197o).

Äußerst schnell wirkt natürlich das Pestizid, wenn es mittels einer Injektion verabreicht wird (Namba, 1971).

4.2 Wirkung, Metabolismus, Ausscheidung

4.2.1 Voraussetzung

Die Wirkung eines Fremdstoffes im Organismus wird von seiner Affinität zum Rezeptor (Wirkort), seiner Aktivität an demselben und seinem pharmakokinetischen Verhalten bestimmt.

Die Wirkung ist abhängig von der Dosis (akute Belastung), von der Häufigkeit ihrer Zufuhr (chronische Belastung), von ihrer Verteilung im Organismus (Verteilungsmuster), und von der Geschwindigkeit ihrer Elimination, die Metabolismus und Ausscheidung beinhaltet.
Die Metabolisierung kann eine Aktivierung mitsichbringen, d.h. eine pharmakodynamisch bedeutungslose Muttersubstanz wird in eine wirksame Verbindung umgewandelt. Es ereignet sich der Vorgang der "Giftung".

Fremdstoffe, die in den Organismus gelangen, sind zumeist noch lipophil und nur gering wasserlöslich. Der Organismus sucht zur Förderung der Ausscheidung dieses Verhältnis umzukehren. Durch die Katalyse fast ausschließlich unspezifischer Enzyme der Leber werden Produkte mit vorwiegend stärkerer Wasserlöslichkeit gebildet, die in der Niere durch Filtration oder aktive Sekretion in den Harn abgegeben werden (Freundt, 1976).

Im Falle des Parathion beruht die Toxizität auf der Hemmung der enzymatischen Aktivität der Cholinesterasen. Hierbei liegt das Alkylphosphat entweder in seiner biologisch aktiven Form bereits vor oder ist erst im mikrosomalen Enzymsystem der Leber in die aktive Form umgewandelt worden ("Giftung").

Beim Parathion tritt die Giftigkeit erst nach Ersatz des Schwefels durch Sauerstoff auf. Das Diäthyl-p-nitrophenyl-thiophosphat ist physiologisch unwirksam und die ursprünglich als Giftwirkung des Parathion betrachteten Symptome treten erst durch die im Organismus stattfindende Umsetzung zum Diäthyl-p-nitrophenyl-phosphorsäureester auf (Lohs, 1967).

Wenn nun die Acetylcholinesterase gehemmt wird, ist die Hydrolyse von Acetylcholin stark vermindert oder vollständig aufgehoben. Man spricht dann von einer endogenen Acetylcholinvergiftung. Pathologisch freies Acetylcholin kann nun im Extrazellulärraum nachgewiesen werden (Okonek, 1975).

An der motorischen Endplatte ist Acetylcholin als bahnender Überträgerstoff in proteingebundener Form in den präsynapti-

schen Bläschen gespeichert. Die myelinfreie Nervenendigung bildet die präsynaptische Membran, an der in Ruhe das Überschuß-Acetylcholin in "Quanten" freigesetzt und das Miniaturendplattenpotential hervorgerufen wird. Durch Depolarisation der präsynaptischen Membran werden aufgrund eines Nervenimpulses Hundert solcher "Quanten" freigesetzt und am Rezeptor der postsynaptischen Membran gebunden. Bei sofortiger Steigerung der Membranpermeabilität, mit Eintritt von Na^{+}- und Austritt von K^{+}-Ionen, entsteht das Endplattenpotential. Ein Nervenimpuls setzt aber nur dann eine genügende Menge Acetylcholin frei, wenn die Ca^{++}-Konzentration die Mg^{++}-Konzentration übertrifft. Die Cholinesterase baut das Acetylcholin gleich ab. Das Cholin wird wieder resorbiert. Durch diesen Prozeß wird vor allem sichergestellt, daß die Erregungsübertragung, die stets mit einer Depolarisation der Zellmembran verknüpft ist, zeitlich und örtlich begrenzt bleibt (Klingenberg, 1974).

Toxische Mengen von Cholinesterasehemmern verhindern den Abbau des freigesetzten Acetylcholins. Die postsynaptische Membran bleibt deshalb depolarisiert und reagiert nicht auf weitere Impulse (Siegenthaler, 1973).

Zu den cholinergen Nerven gehören auch die präganglionären, sympathischen Synapsen. Noradrenalin wird sowohl an den Nervenendigungen produziert, als auch mit Adrenalin zusammen aus dem Nebennierenmark ins Blut sezerniert. Während Acetylcholin unter physiologischen Bedingungen nicht ins Blut gelangt, und daher nur lokal wirkt, steigt der Gehalt der Katecholamine im Blut mit der sympathischen Aktivität. Die gezielte, motorische Aktivität des Organismus setzt außer der adrenergen Stimulation noch die durch die Formatio reticularis induzierte Bereitschaft zur muskulären Betätigung voraus. Eine Störung dieses Zusammenspiels, z.B. durch äußere Umstände, bewirkt eine Stauung psychischer und stofflicher Energien.
Die Anpassung des Organismus an diese Situationen wird jedoch erst durch die adrenerge Stimulation ermöglicht (Klingenberg, 1974).

Bei einer pathologischen Erhöhung von Acetylcholin kommt es zu einer vermehrten Katecholaminfreisetzung aus dem Nebennierenmark und im sympathischen Nervensystem. Die Adrenalin-Noradrenalin-Spiegel im Blut und Urin sind bei einer Alkylphosphatvergiftung direkt abhängig von der Acetylcholinesterase-Hemmung (Okonek, 1975).

Zur Übertragung des Reizes an der Nervenendigung spielt das Acetylcholin eine katalysatorische Rolle. Unter der Wirkung der Acetylcholinesterase wird es in etwa 1/5oo Sekunde in Essigsäure und das tausendmal weniger wirksame Cholin abgebaut (Eichler, 1974).

Grundsätzlich unterscheidet man die "echte" Acetylcholinesterase, die in menschlichen Erythrozyten, in Nerven, Synapsen und in Skelettmuskeln nachgewiesen wird, von der "Pseudo-cholinesterase", die im menschlichen Serum und in der Leber bestimmt werden kann. Letztere hydrolysiert bevorzugt Benzoylcholin, Propionylcholin oder Butyrylthiocholin und nur in geringen Maßen Acetyl-β-methylcholin. Die "echte" Acetylcholinesterase besitzt genau die gegenteilige Affinität. Außer in ihrer Substratspezifität verhalten sie sich noch in der selektiven Hemmung und der Substratinhibition unterschiedlich. Die Acetylcholinesterase wird durch Acetylcholinkonzentrationen von ca. 4mM gehemmt, die Pseudocholinesterase durch mehr als loo mM (Namba, 1971).
Diese relativ weiten Toleranzgrenzen sind möglicherweise durch einen Rückkoppelungsmechanismus bedingt, durch welchen die erhöhten Acetylcholinkonzentrationen eine weitere Acetylcholinfreisetzung verhindern (Chang C.C., 1973).

Die nicht an den Synapsen wirkenden Acetylcholinesterasen unterhalten die Erregbarkeit und regulieren die aktiven und passiven Elektrolytverschiebungen, die Voraussetzungen für Aktionspotentiale in Nerven und Muskeln. Herzmuskeln und glatte Muskulatur werden lokal durch die Mitwirkung von Pseudocholinesterasen erregt. Durch das Hydrolysieren des Butyrylcholins oder das Spalten konjugierter Choline setzt es Cholin zur Acetylcholinsynthese frei. Die Plasmacholinesterase ent-

steht in der Leber. Ihre Aktivität tritt deshalb in enge Beziehung zur Leberfunktion. Ihr Fehlen oder auch ihre qualitative Veränderung zeigt jedoch keinerlei klinische Symptomatik. Als einziges Syndrom konnte bisher eine Überempflindlichkeit gegenüber Succinylcholin nachgewiesen werden (Namba, 1971), das von der Pseudocholinesterase gespalten wird (Eichler, 1974)

Da auch eine Verminderung des Acetylcholins in den Erythrozyten zu keiner klinischen Manifestation führt, wird bezüglich der Wirkung der Alkylphosphate in erster Linie die Hemmung des Acetylcholins an den cholinergen Nervenendigungen zu beachten sein (Namba-Nolte, 1971). Die Hemmung der unspezifischen Cholinesterase ist aus toxikologischer Sicht für das Krankheitsbild bisher bedeutungslos (Okonek, 1975); ist jedoch ein Hinweis auf die Hemmung der echten Cholinesterase, da sie mit ihr parallel geht.

4.2.2 Intoxikation

Die Phosphorsäureester sind Cholinesterasehemmstoffe. Das körpereigene Acetylcholin kann nicht mehr abgebaut werden, der Organismus vergiftet sich selbst, "innere Acetylcholinvergiftung" (Nachtwey, 1977).

Acetylcholin ist eine stark polare Substanz, die drei reaktive Stellen im Molekül besitzt, deren zwei mit dem Rezeptor und mit der Cholinesterase reagieren. Die Esterase selbst hat ein anionisches und ein esteratisches, aktives Zentrum.
Der Umlagerungsreaktion mit dem Substrat "Acetylcholin" geht eine Elektronenverschiebung voraus. Durch die Hydrolyse entsteht intermediär ein acetyliertes, esteratisches Zentrum. Schließlich dissoziiert Cholin schneller von seiner Bindungsstelle als der Essigsäurerest. Die Deacetylierung wird daher zum begrenzenden Faktor für die Reaktionsgeschwindigkeit

Die Phosphorsäureester phosphorylieren mit einem sehr labilen Phosphor das esteratische Zentrum der Cholinesterase,das eigentlich mit der Esterbindung im Acetylcholin reagieren sollte Somit steht dieses Zentrum nicht mehr für die Acetylcholinhydrolyse zur Verfügung (Kuschinsky, 1974).

Die Dephosphorylierung des Enzyms erfolgt so langsam, daß eine irreversible Hemmung des Ferments vorgetäuscht wird. Die Cholinesteraseaktivität erhöht sich erst wieder durch physiologische Regeneration. Während Vergiftungssymptome schon nach geringer Fermentaktivität verschwinden, nimmt man an, daß es 4o-5o Tage dauert, bis die Hirncholinesterase und ca. loo Tage, bis die Erythrozytencholinesterase ihren Normalwert erreichen (Kuschinsky, 1974; Durham, 1962).

Bis zu drei Wochen nach der Ingestion mit Parathion sind gut nachweisbare Blutkonzentrationen vorhanden. Da die Halbwertszeit auch in vivo bedeutend kürzer ist, könnten eine protrahierte Nachresorption und eine Fettspeicherung für das lange Vorhandensein von Alkylphosphaten im Blut verantwortlich sein. Noch 8 Tage nach Aufnahme ist das Gift bei der Magenspülung nachweisbar geblieben (Namba-Nolte, 1971).

Selten ist es möglich, von der Acetylcholinesterasebindung der Alkylphosphate in vitro auf ihre Giftigkeit in vivo zu schließen. Ein Teil der absorbierten, toxischen Metabolite erreicht gar nicht die cholinerge Synapse, sondern wird von der Pseudocholinesterase gebunden oder schon in der Leber abgebaut. Parathion wird andererseits in der Leber durch die Thionophosphatoxidase zu Paraoxon umgewandelt, dessen hemmende Wirkung auf die Cholinesterase schon in hundertmal kleinerer Dosis eintritt (Namba-Nolte, 1971; Williams, 1959).

4.2.3. Wirkungscharakter

Die Symptomatik der Alkylphosphatvergiftung ergibt sich aus der direkten Wirkung der Organophosphate und den Folgen der pathologischen Anreicherung von Acetylcholin an den Synapsen. Betroffen sind die motorischen Endplatten und das Zentralnervensystem. Ebenso treten durch den Überschuß an Acetylcholin Symptome der muskarin- und nikotinartigen Acetylcholinwirkung am vegetativen Nervensystem auf.

4.2.3.1 Muskarinartige Wirkung

"Muskarinartig" bedeutet, daß, wie durch Muskarin, die postganglionären, parasympathischen Rezeptoren der glatten Muskulatur und der Drüsen erregt werden; also im Gastrointestinaltrakt, Urogenitaltrakt, kardiovakulären System und in der Bronchial- und Augenmuskulatur. Verstärkt wird die Sekretion von Schleim, Speichel, Tränenflüssigkeit und Schweiß. Die Folgen können Diarrhoen, Leibschmerzen, Erbrechen und unfreiwilliger Harnabgang sein. Da zu der erhöhten Bronchialsekretion noch eine Bronchokonstriktion hinzukommt, kann sich ein Atemnotsyndrom entwickeln. Bald tritt eine Miosis auf. Als kardiovaskuläre Auswirkungen werden Hypotonie und Bradykardie erwartet. Die auch beobachtete Tachykardie und Hypertonie wird mit der nikotinartigen Wirkung von Acetylcholin an den Ganglien erklärt, z.B. vermehrte Katecholaminausschüttung aus dem Nebennierenmark (Okonek, 1975; Weger, 1977).

4.2.3.2. Nikotinartige Wirkung

Die "nikotinartige" Symptomatik wird durch Stimulation der Ganglien des adrenergen Nervensystems und durch Erregung der quergestreiften Skelettmuskulatur hervorgerufen. Zu Beginn der Vergiftung zeigt die Skelettmuskulatur unwillkürliche, faszikuläre Zuckungen (Kuschinsky, 1974), vor allem im Gesicht und am Rumpf. Durch synchrone Exzitation größerer Muskelgruppen treten Myoklonien auf. Ein epileptisches Anfallsmuster aber konnte im EEG bisher niemals nachgewiesen werden (Okonek, 1975).

Letztlich resultiert aus der Dauerdepolarisation der Endplatten eine generalisierte Muskellähmung. Die Membrandepolarisation zieht einen Kaliumausstrom aus der Zelle nach sich. Eine häufig bei akuten Intoxikationen bestehende Acidose verstärkt diesen Effekt. Erst bei Wiederherstellung der normalen Verhältnisse machen sich die inzwischen über die Niere ausgeschiedenen Kaliumverluste bemerkbar. Histologisch nach-

weisbare Muskelnekrosen entstehen durch direkte Schädigung des Gewebes, in dem sich Acetylcholin in außerordentlich hoher Konzentration ansammelt (Okonek, 1975; Ariens, 1969; Kibler, 1973).

Die Störungen des Zentralnervensystems äußern sich in Krämpfen und zentral bedingten Atemlähmungen (Kuschinsky, 1974), sowie Hypothermie und Bewußtseinsstörungen. Schließlich können komatöse Zustände auftreten. Man findet dann ein flaches, desynchronisiertes EEG mit raschen Frequenzen überwiegend aus dem Alpha- und Betabereich. Ein solches, sogenanntes "Alphakoma" ist bisher nur als Folge von Läsionen im Pons- und Mittelhirnbereich beschrieben worden.
Anschließend treten die eigentlich schon zu Beginn des Komas erwarteten EEG-Muster auf, die mit den verschiedenen Schweregraden von Bewußtseinstrübungen einhergehen (Okonek, 1975).

4.2.3.3. Direkte, toxische Wirkung

Als direkte, toxische Wirkung der Alkylphosphate werden Leberfunktionsstörungen, Nierenschädigung und kardiale Komplikationen - wie Vorhof- und Kammerflimmern oder AV-Block (Namba, 1971) - , beschrieben. Zu unterscheiden sind aber unspezifische Störungen der Leber, die bei schweren Vergiftungen durch Hypoxämien und respiratorische und metabolische Acidosen auftreten.

4.3. Toxizität

Die akute orale LD_{50} Parathion für die Ratte beträgt 6-15 mg/kg, für das Meerschweinchen 32 mg/kg. Die akute perkutane LD_{50} ist 2o-6o mg/kg Ratte. Eine Konzentration von 5o mg Parathion pro m^3 Luft sollen Ratten 6o Min. lang vertragen.
Beim Menschen kann schon o,1-o,2 g bei oraler Aufnahme tödlich sein.

Die maximale Arbeitsplatzkonzentration (MAK-Wert) soll bei 7-8 stündiger Arbeitszeit o,1 mg Parathion pro m^3 Luft nicht übersteigen (Klimmer, 1971; WHO, 1975; Wirth, 1971).

Klinisch läßt sich für das Parathion eine tödliche Dosis von 1,5 - 15 mg/kg KG, d.h. ca. loo - 4oo mg für den Erwachsenen berechnen (Moeschlin, 1972; Namba, 1971); diese Zahlen beziehen sich auf den reinen Wirkstoff. Für E 6o5 forte werden 8 - 3o mg/kg und für E 6o5 Staub 5oo mg/kg KG als Letaldosis geschätzt (Moore, 1956).

Die tödliche orale Dosis für Kinder liegt mit 2 mg wesentlich niedriger (Namba, 1971).

4.3.2. Spätschäden und Nebenwirkungen

4.3.2.1. Leber und Gastrointestinaltrakt

Im Verlaufe schwerster Alkylphosphatvergiftungen werden wiederholt Leberschädigungen beobachtet. Durch Versuche weiß man daß die Phosphorsäureester selbst hepatotoxisch wirken können

Versuche an Hunden zeigen, daß Nitrostigmin eine direkt hepatotoxische Substanz darstellt. Ein signifikanter Aktivitätsanstieg der GPT, GOT, GLDH und SDH im Serum betrifft die mit E 6o5 forte behandelten Tiere, nicht aber die mit Obidoxim therapierten Hunde. Sie lassen keinen Fermentanstieg als Ausdruck einer Leberschädigung erkennen (Boelcke-Gaaz, 197o). Zum gleichen Ergebnis kommt man bei Versuchen an Ratten und Kaninchen mit sehr hohen Toxogonin-Gaben (Boelcke, Arzneimittel-Forsch. 197o).

Unter einer Nitrostigminvergiftung werden Galle- und Bilirubinsekretion stark vermindert; Obidoxim oder auch Atropin beheben diese Sekretionsstörung beinahe wieder ganz. Toxogonin und Atropin haben keinen eigenen Effekt auf die Bilirubin-Clearance von Ratten (Boelcke-Kamphenkel, 197o). Schließlich wird Toxogonin in der empfohlenen Dosierung an elf freiwilligen Versuchspersonen auf die fragliche Hepatotoxizität geprüft. Die Kontrollen der GPT, GOT, SDH, GLDH und

alkalischen Phosphatase während eines Monats zeigen keinen Fermentanstieg und bringen damit den schon im Tierversuch erhaltenen Beweis der Leberverträglichkeit von Obidoxim (Boelcke-Dtsch.Med.Wschr., 197o).

Die beschriebenen Leberschäden (v. Gaisberg, 1967; Gros, 1965; Klemm, 1968; v. Clarmann-Geldmacher, 1966; Erdmann, 1963; Prinz, 1967) sind auf einen direkt hepatotoxischen Mechanismus zurückzuführen. Hierfür sprechen auch die pathologischen Befunde: Leberverfettung, Zellnekrosen (Kaloyanova, 197o), vakuoläre Kerndegeneration (Namba, 1971), Ablösung der Kupffer-Zellen, Rundzellen und lymphozytäre Reaktionen, schließlich Blut-(Günther, 1971) oder Gallepigment in den Leberzellen (Boelcke, Dtsch.Med.Wschr., 197o).

Wenn die Hemmung der Cholinesterasen die Ursache der durch Alkylphosphate verursachten Leberschädigung darstellt (Boelcke-Gaaz, 197o), so ist der Zeitpunkt der Obidoxim-Applikation für die Vermeidung eines Leberschadens von entscheidender Bedeutung. Toxogonin reaktiviert die Cholinesterasen nur in den ersten 12 Stunden nach der Intoxikation. Nach Parathionvergiftung wird auch die Blutgerinnung verändert. So werden Hyperkoagulabilität mit verkürzter Prothrombinzeit erhöhtem Prothrombinverbrauch und vermehrtem Faktor VII beobachtet. Mit zunehmender Vergiftungsdauer sind auch Hypokoagulabilitäten mit verlängerter Prothrombinzeit und erniedrigtem Faktor VII beschrieben. Klinisch relevante Effekte der Koagulationsveränderungen wie Thrombophlebitiden, Hämaturien oder Koronarthrombosen, treten äußerst selten auf (Namba-Nolte,1971).

4.3.2.2. Lunge, Respirationstrakt

Obwohl Komplikationen der akuten Alkylphosphatvergiftung häufig mit Ateminsuffizienz und mit lungenödemähnlichen Bild bis zur Schocklunge einhergehen, werden bleibende Schäden des respiratorischen Systems kaum festgestellt (Namba-Nolte, 1971; Sandifer, 1974).

Häufiger treten direkte Irritationen und Bronchospasmen bei chronischen Expositionen auf. Als Folge der ständigen Reizung entstehen Sinusitiden, Bronchitiden oder auch das allergische Asthma (Kaloyanova, 197o).

4.3.2.3. ZNS, peripheres NS, Psychiatrie

Längerdauernde Einwirkungen der Alkylphosphate auf das Zentralnervensystem werden sowohl bei akuten als auch bei chronischen Vergiftungen beschrieben. Meist sind die Patienten schon nach wenigen Wochen beschwerdefrei. Jedoch können Kopfschmerzen, Nervosität, leichte Ermüdbarkeit, Unkonzentriertheit und Gedächtnisschwäche noch über Monate und Jahre immer wieder auftreten. Flüchtig erscheinen auch psychiatrische Bilder wie Depressivität, Schizophrenie, Manie und Phobie. Weitere Auswirkungen in Form von Krämpfen, Parästhesien,Muskelschwäche und Muskelschmerzen werden ebenfalls mit anoxischen Schädigungen des ZNS in Zusammenhang gebracht (Kaloyanova, 197o).

Der direkte neurotoxische Effekt ist für viele Alkylphosphate erwiesen. Die chronische Einwirkung kann zu schweren Polyneuropathien führen (Moeschlin, 1972). Die "neurotoxischen Esterasen" werden im Nervengewebe an Proteine gebunden. Von diesen geht die zerstörende Wirkung aus. Es wird ferner angenommen, daß die Produkte der chemischen Reaktion, in der dieses Enzym katalysatorisch wirksam ist, für die Ernährung des Nervengewebes notwendig sind. So könnte die Demyelinisierung das Ergebnis einer neuralen Mangelernährung sein (Nelson, 1972).

Die schlaffe Muskelparese hält unter dem Zeichen einer Läsion im unteren Motoneuron zwei bis drei Monate deutlich an. Dieser Zustand kann andauern. Stellt sich eine spastische Parese ein, liegt die Läsion in einem höheren Motoneuron (Namba-Nolte, 1971).

Als Spätwirkung, oft unerkannt, können noch zwei Jahre nach der Parathionexposition periphere Neuropathien auftreten. Die Patienten klagen über Müdigkeit, Schwäche, Unwohlsein, Ohren-

sausen, Schwindel und Parästhesien (Namba-Nolte, 1971).

4.3.2.4 Auge

Veränderungen am Auge und Sehanomalien sind in erster Linie auf lokale Einwirkungen der Pestizide zurückzuführen. Relativ häufig sieht man Folgeerscheinungen wie chronische Konjunktivitis, Hypervaskularisation, Erosion und auch Ulzeration der Cornea. Verbunden damit ist die Sensibilität der Hornhaut herabgesetzt.
Aber auch allein nach Inhalation des Parathions werden retrobulbäre Neuritiden des Nervus opticus und ein atrophisches Aussehen des Augenhintergrundes beschrieben. Der Visus ist eingeschränkt,die Adaption vermindert (Kaloyanova, 197o).

4.3.2.5 Uro-genitaltrakt

Auch wenn Beschwerden seitens des Urogenitaltraktes während der akuten Situation einer Organophosphatvergiftung von anderen Symptomen überzeichnet werden, so können Schäden an den Nieren auftreten, die sich schon zu Behandlungsbeginn vermeiden lassen würden. So wird das Nierenversagen oft als letale Spätkomplikation befürchtet. Läsionen verändern die tubuläre Funktion der Nieren. Da die Nierenschädigung auch nach chronischen Expositionen ohne Hypoxie und Acidose beobachtet werden, scheint eine direkte nephrotoxische Wirkung des Parathion wahrscheinlich (Kaloyanova, 197o; Okonek, 1975).

4.3.2.6 Herz-Kreislauf

Akut steht der Herzstillstand im Vordergrund. Wird das EKG zu Beginn der Vergiftungsbehandlung abgeleitet, so finden sich Veränderungen mit ST-Senkungen in II, III, D sowie linksventrikulär in den Wilson-Ableitungen bei schlecht abgrenzbarer QT-Dauer. Um die dritte Woche nach der Intoxikation kann sich ein infarktähnliches Bild einstellen. Zur Sinustachykardie treten

vereinzelt interpolierte Kammerextrasystolen auf. Tachykardie und Anoxie sind die Ursachen dieser ischämischen Veränderungen (Günther, 1971; Sidell, 1974). Sechs Monate nach der Vergiftung durch Parathion können im EKG noch erhebliche Rhythmusstörungen nachgewiesen werden (Kaloyanova, 197o).

4.3.2.7. Haut, Schleimhaut

Da die Haut durch Alkylphosphate selten irritiert wird (Hazleton, 1967), bleiben perkutane Aufnahmen der Gifte oft unbemerkt. Deshalb werden dermatologische Wirkungen nach Kontamination eher den Zusätzen der Pestizide zugeschrieben. Auch eine vorausgehende Sensibilisierung der Haut durch wiederholten Kontakt mit Parathion wäre denkbar. Vereinzelt treten daher Kontaktdermatiden, Aphthen und ulzerierende Stomatiden auf (Namba-Nolte, 1971).

4.3.2.8. Allergie

Beschrieben wurden bisher respiratorische Allergien, wie Bronchialasthma, und allergische Reaktionen des Blutes mit Eosinophilie, hämolytischer Anämie, Leukopenie und thrombopenischer Purpura (Kaloyanova, 197o).

4.3.3. Mutagene Effekte

Unterschiede in der Vergiftbarkeit menschlicher Cholinesterasen mit E 6oo deuten auf eine genetische Steuerung hin. Es lassen sich unterschiedliche Vergiftungsgrade feststellen (Geldmacher, 1969).

Versuche mit Parathion- und Malathion-resistenten Stubenfliegen zeigen, daß beide Resistenztypen durch ein einzelnes Genpaar weitervererbt werden. Die zwei Gentypen sind entweder Allele oder sie sind miteinander verknüpft. Die einzelnen Gene liegen im gleichen Chromosom. Das ist deshalb von Bedeutung, da der Abbau toxischer Verbindungen durch Enzyme stattfindet.

D.h., das Insekt entgiftet sich selbst, indem es durch physiologisch-chemische Vorgänge im Organismus eine Resistenzgrundlage schafft. Durch Genmutation entstehen "mutierte Ali-Esterasen", die als Phosphatasen in Organophosphat-resistenten Stubenfliegen wirken (Jarczyk, 1965).

Chromosomenschäden an Lymphozyten nach Kontakt oder akuter Vergiftung mit Phosphorsäurealkylestern deuten darauf hin, daß Parathion auch für den Menschen ein genetisches Risiko darstellen kann (Lohs, 1976).

4.3.4. Teratogene Effekte

Post- und pränataler Tod mit Resorption werden im Tierexperiment an mit Parathion vergifteten Ratten ebenso festgestellt, wie retardiertes, fetales Wachstum und Mißbildungen (Gaumenspalte, Hydronephrose und Hydroureter), (Namba-Nolte, 1971). Skelettanomalien resultierten auch bei der Behandlung befruchtungsfähiger Geflügeleier mit Parathion.

Absterben des menschlichen Fetus und Mißbildung der kindlichen Extremitäten werden nach Vergiftung mit Methylparathion beobachtet (Lohs, 1976). Im Sektionsbericht über eine, nach einer Parathionintoxikation verstorbene Frau, ist eine beidseitige Degeneration der Ovarien vermerkt worden (Namba-Nolte, 1971). Die Embryotoxizität des Parathion für den Menschen fand in einem Fall mit temporaler Myasthenia gravis als Folge der Plazentadurchgängigkeit des Mittels die Bestätigung (Nishimura, 1976).

4.3.5. Verordnung und Vorsichtsmaßnahmen

Der Verkehr mit diesen biologisch hochwirksamen Stoffen wird durch Verordnung des Bundes und der Länder geregelt. Dort sind Aufmachung, Lagerung und Abgabe festgelegt. Ebenfalls ist eine Belehrung der mit Insektiziden in Berührung kommenden Personen vom Gesetzgeber gefordert. Dies geschieht durch die Pflanzenschutzämter, Landwirtschaftsschulen, Fachpresse, Herstellerfir-

men und den Handel. Sie ist weiterhin Gegenstand von Merkblättern der Biologischen Bundesanstalt für Land- und Forstwirtschaft, Braunschweig (Nr. 18), des landwirtschaftlichen Auswertungs- und Informationsdienstes, Bad Godesberg (Nr. 136) und der Unfallverhütungsvorschriften der landwirtschaftlichen Berufsgenossenschaften.

Ein wirksamer Schutz erfolgt nur durch Anlegen von Schutzkleidung, Gummihandschuhen und das Tragen einer Atemschutzmaske. Forschungsarbeiten sind nur in speziell hierfür eingerichteten Laboratorien erlaubt. Leere Packungen müssen sofort vernichtet werden. Es sollte nicht länger als vier Stunden pro Tag mit diesen Mitteln gearbeitet werden. Unerläßlich bleibt nach Gebrauch das sorgfältige Waschen von Körper und Kleidung mit Seife. Es besteht absolutes Alkohol- und Eßverbot (Klimmer, 1971; Hoogendam, 1962; Moeschlin, 1972).

5. Symptome und klinische Befunde

5.1 Chronische Vergiftung

Die Symptomatik der chronischen Vergiftung kann man als abgeschwächtes Bild der akuten Intoxikation beschreiben: Müdigkeit, Angstgefühl, Kopfschmerzen, Speichelfluß, evtl. unbezwingbares Augenzwinkern, Muskelschwäche und Tremor (Moeschlin, 1972) für drei bis acht Tage (Kaloyanova, 197o).

Zusätzlich wurden sekundäre Pneumonien, Albuminurie und Erythrozyturie beobachtet; ferner eine Verminderung der Alkalireserve und des Calziums, bei gleichzeitigem Anstieg des Kaliums und Phosphors im Serum (Annis, 1953).

Trotz Absinkens der Cholinesterasenaktivität bis zu 62 % zeigen die Vergifteten keine funktionellen Symptome (Kaloyanova, 197o).

5.2. Akute Vergiftung

5.2.1. Diagnose

Die Diagnose stützt sich auf Anamnese, Zeichen und Symptome der Vergiftung und auf Nachweisverfahren. Die meisten Patienten verbreiten einen charakteristischen knoblauchähnlichen Geruch. Fast immer können Muskelfaszikulationen und Miosis beobachtet werden. Schließlich tritt übermäßiges Schwitzen, starker Speichel- und Tränenfluß und eine erhöhte Bronchialsekretion auf. Gastrointestinale Symptome herrschen dann zuerst vor, wenn das Gift oral oder perkutan aufgenommen worden ist. Werden die Substanzen inhaliert, stehen mehr die Zeichen der übermäßigen Drüsensekretion, der Rhinorrhoe und der Bronchokonstriktion im Vordergrund.
Auch eine frühe Miosis, retrobulbäre Augenschmerzen und konjunktivale Gefäßerweiterungen sind lokale Effekte. Ein auf die Haut aufgebrachtes Anticholinesterasenmittel ruft zuerst lokale, muskuläre Hyperaktivität und vermehrte Schweißbildung hervor.

Dann erst kommt es zu anderen Symptomen (Sidell, 1974).

5.2.2. Einteilung in vier Schweregrade (modifiziert nach Namba-Nolte 1971)

5.2.2.1 Latente Vergiftung

Die Serumcholinesterasenaktivität ist um 1o bis 5o % vermindert. Keine Symptome sind erkennbar. Eine klinische Beobachtung für mindestens 12 Stunden ist ratsam. Die Prognose ist gut.

5.2.2.2. Leichte Vergiftung

Die Cholinesterasenaktivität im Serum beträgt nur noch 2o bis 5o % des Normalwertes. Der Patient klagt über Müdigkeit, Kopfschmerzen, Sehstörungen, starkes Schwitzen, exzessiven Speichelfluß und Parästhesien in den Extremitäten. Er ist von Bauchkrämpfen und Übelkeit geplagt. Erbrechen und Diarrhoen sind nicht selten. Kennzeichnend sind jedoch überwiegend die muskarinartigen Symptome (Okonek, 1975). Subfebrile Temperaturen können sich einstellen (Namba, 1971). Der Vergiftete ist bei der Einweisung in die Klinik voll ansprechbar. Die Prognose ist gut.

5.2.2.3. Mittelschwere Vergiftung

Die Cholinesterasenaktivität des Serums ist auf 1o bis 2o % des Normalwertes gesunken. Der Patient kann nicht gehen. Er hat Mühe zu sprechen. Seine Muskeln - vor allem die Gesichts- und Rumpfmuskulatur - zucken (= nikotinartig). Die Pupillen sind verengt. Alle schon unter 5.2.2.2. aufgeführten Symptome ergänzen das Vollbild der Vergiftung. Die Prognose ist bei sofortiger Behandlung gut.

5.2.2.4. Schwere Vergiftung

Die Aktivität der Cholinesterasen im Serum wird unter lo % des Normalwertes gemessen. Bewußtseinstrübung,starke Miosis, aufgehobener Pupillenreflex und unwillkürliche Muskelzuckungen am ganzen Körper machen die Schwere der Vergiftung deutlich. Starke Sekretionen treten aus Nase und Mund. Feuchte Rasselgeräusche über der Lunge, massiver Auswurf und Cyanose deuten die respiratorischen Schwierigkeiten an; schließlich tritt ein Lungenödem auf (Schuster, 1978).
Das Atemnotsyndrom tritt noch vor der Bewußtseinstrübung und der allgemeinen Muskellähmung auf. Es ist bedingt durch die Bronchokonstriktion, die Sekretion in die Bronchiallumina, die partielle oder totale Lähmung der Atemmuskulatur und die zentrale Insuffizienz.
Wichtig ist die Reihenfolge: Ateminsuffizienz, Myoklonien, Bewußtseinstrübung, generalisierte Muskellähmung und Koma. Denn z.B. bei Schlafmittelvergiftungen ist die Ateminsuffizienz erst beim komatösen Patienten zu erwarten (Okonek,1975). Oft ist die schwere Vergiftung von einer Hyperglykämie und Glucosurie begleitet.
Ketonkörper treten nicht im Harn auf. Wohl aber kann in den ersten Tagen Urobilinogen im Urin nachgewiesen werden. Das Blutbild zeigt eine Leukozytose bis 2oooo/mm^3 mit vermehrt Neutrophilen und einer Verminderung von Lymphozyten und Monozyten (Namba, 1971). Die Blutgasanalyse läßt eine arterielle Untersättigung trotz Hyperventilation erkennen (Günther,1971). Die Prognose ist ohne Behandlung infaust.

5.2.3. Differentialdiagnose

Als "Toxidrome" werden allgemein Symptome bezeichnet, die einen Hinweis auf eine Vergiftung geben können (Mofenson, 1974). Diese sind für Organophosphate (Weger, Daunderer, 1979)
Schleim- und Schweißbildung
Miosis
Bronchosekretion mit Bronchokonstriktion
Bradykardie

fibrilläre Zuckungen
Krämpfe

Enge Pupillen treten aber außer bei Vergiftung mit Alkylphosphaten und muskarinartig wirkenden Pilzen noch bei Überdosierung von Opiaten auf. Diesen Substanzen gemeinsam ist auch die respiratorische Manifestation, einschließlich dem Lungenödem wie es auch Petroleumdestillate hervorrufen. Starker Speichelfluß tritt bei Vergiftungen mit Arsen, Ätzmitteln, Quecksilber, Thallium und Pilzen auf.

Der knoblauchartige Atemgeruch begleitet auch Patienten mit Arsen-, Phosphor- oder Thallium-Intoxikationen. Abdominalkoliken sind Folge von Schwermetallvergiftungen, der Überdosierung von Opiaten oder eines Spinnenbisses ("schwarze Witwe"). Lang ist die Liste der Substanzen, die Konvulsionen und Muskelzittern hervorrufen: z.B. Alkohol, Barbituratüberdosierung, Benzodiazepine, Meprobamate, Salicylate, Cyanide, Antihistaminika, Amphetamine oder chlorierte Kohlenwasserstoff-Insektizide (Brugsch-Klimmer, 1966; Jarczyk, 1965).

6. Nachweis

Die Schwere der Vergiftung hängt von der Hemmung der Cholinesterase an der Synapse ab, die indirekt durch die Abnahme der Cholinesterasenaktivität im Serum ausgedrückt wird. Die Organophosphate können leicht durch Gas- oder Dünnschichtchromatographie in Magenasservaten, Haut, Harn oder Kleidung identifiziert werden. Untersuchungen des Mageninhaltes, des Blutes oder Urins ergeben den Nachweis der Metaboliten (Staudacher, 1967).

6.1. Bestimmung der Cholinesterasenaktivität

6.1.1. Manometrische Methode

Sehr exkat ist die aufwendige manometrische Methode nach Ammon. Die Cholinesterasenaktivität in frischen Blutproben wird in einer Warburgapparatur Typ V 85 der Fa. Braun, Melsungen, bestimmt. Es liegt die Methode von Ammon, modifiziert nach Friedberg und Sahai (1958) zugrunde (Geldmacher, 1969).

6.1.2. Potentiometrische Methode

Die Grundlage bildet die pH-Methode nach Michel (WHO, 1975). Die potentiometrische Methode wird heute in der Modifikation nach Meinecke und Oettel benutzt, da diese elektrometrische Mikromethode rascher und rationeller arbeitet. Die Normalwerte nach Meinecke und Oettel (Knolle, 197o): Erythrozytencholinesterase: o,75 ΔpH/Std. (absolute Streuung o,51-1,1o2); Plasma-acetylcholinesterase: o,82 ΔpH/Std. (absolute Streuung o,4o-1,3o).
Die Normalwerte nach Michel (Milby, 1971): Erythrozytencholinesterasenaktivität (ΔpH/Std.) m: o,39-1,o2 und w.:o,34-1,1o. Serumesterasenaktivität (ΔpH/Std.):
m: o,44-1,63 und w.: o,24 - 1,54.

Zur Ergänzung werden noch die Werte nach Wolfsie und Winter angegeben (Wolfsie, 1954)

Ery-AchE o,67 - o,86 ΔpH U/Std.
Plas-AchE o,7o - o,97 ΔpH U/Std.

6.1.3. Gaschromatographie

Gebräuchlich ist das Doppelsäulengerät 1868-4 der Fa. Varian Aerograph für die gaschromatographische Untersuchung (Boelcke-Döring, 197o).
Als Detektoren werden ein Alkali(Phosphor-)-Detektor und ein Flammenionisations-Detektor eingesetzt. Sie eignen sich besonders zur Identifikation von Organosphosphatverbindungen in biologischen Medien, da sie spezifisch empfindlich für Phosphor und Stickstoffverbindungen sind und keine Reaktion auf den Wassergehalt der Probe zeigen (Boelcke, 197o, Dtsch. Med. Wschr.).

6.1.4. UV-spektroskopische Untersuchung

Die gerichtsmedizinische Untersuchung erbringt den Nachweis des wirksamen Metaboliten des E 6o5, Diäthyl-p-nitrophenyl-thiophosphat, das ein charakteristisches Absorptionsspektrum ergibt (Boelcke-Döring, 197o): Für das Wasserdampfdestillat bei 275 nm (Nitrostigmin), die natronalkalische Lösung des Asservates bei 4o2 nm (p-Nitrophenolnatrium), die angesäuerte Lösung bei 318 nm (p-Nitrophenol).

6.1.5. Papierchromatographische Untersuchung

Es empfiehlt sich die Methode nach Turner. Verwendet wird eine "Silica-gel G Platte" in Hexan: Aceton (4:1 und 9:1). Gleichzeitig laufen die entsprechenden Kontrollsubstanzen (Curry, 1969). Nach Thomas und Abbot gilt als empfindlichster Detektor das "Brilliantgrün"-Spray (Farbenindex No. 42o4o). Schon nach zwei Minuten werden die blauen Flächen auf gelbem Grund erkennbar, die der Cholinesterasenhemmung entsprechen. Die Reaktion ist nach 3o Minuten abgeschlossen (Curry, 1969).

6.1.6. Schnellmethoden

Für die Praxis ist die Schnellmethode nach Edson mittels Koffergerät ausreichend. Von dieser Methode abgeleitet sind die colorimetrischen Untersuchungen nach Metcalf, die für das Gesamtblut von Fleisher und Pope modifiziert wurden. Durch diese Teste werden schon latente Vergiftungen erkannt (Edson, 1958). An dieser Stelle wird auch auf den Cholinesterase-Schnelltest (BGA) nach v. Clarmann hingewiesen.

6.1.7 Testpapierverfahren

Ein einfaches und schnelles enzymatisches Verfahren ist die sog. Acholest-Methode nach Sailer und Braunsteiner mittels Testpapierstreifen und Blutplasma. Der Vergiftungsnachweis für Organophosphate gelingt auch dann noch, wenn oben aufgeführte Methoden bereits versagten. Herzfeld und Stumpf haben das Acholest-Testpapierverfahren ausgearbeitet. Auf dem Teststreifen sind ein Cholinester als Substrat und ein pH-Indikator aufgetragen. Das zu prüfende Serum bewirkt einen Farbumschlag nach Hellgrün, wie auf dem Vergleichsstreifen. Die Zeit ist dabei ein Maß für die Esterasenaktivität des Serums:
bis 5 Min. erhöhte Serum-Cholinesterasen-Aktivität
6 bis 18 Min. normale Serum-ChE-Aktivität
19-35 Min. erniedrigte Serum-ChE-Aktivität
35 und mehr Minuten, stark erniedrigte Serum-Cholinesterasen-Aktivität (Graf, 1971).

Noch einfacher und zuverlässiger arbeitet das Merckotest-Cholinesterasen-Reagenzpapier. Der Normwert dieses kinetischen Testes liegt bei 3-8 U/ml (Staudacher, 1967).

6.2. Urinuntersuchung

P-nitrophenol ist kein normaler Bestandteil des menschlichen Harns. Nachgewiesen wird dieses Hydrolyseprodukt nach Aufnahme der Insektizide E 605, Methyl-E 605, EPN, Paraoxon und Nitrobenzol. Die Stärke des Reaktionsausfalls ist kein Maß für die

Schwere der Alkylphosphatvergiftung: z.B. negativer Reaktionsausfall bei sehr schweren, rasch tödlich verlaufenden Vergiftungen (noch kein p-Nitropherol im Harn) (WHO, 1975), die Dauer der Ausscheidung ist jedoch ein Hinweis auf die Schwere einer Vergiftung und evtl. einer Nachresorption.

6.3. Therapeutischer Test

Dieser Test ist nur bei leichteren Vergiftungen anwendbar. 1-2 mg Atropin beim Erwachsenen oder o,o5 mg/kg KG beim Kind werden i.m. injiziert. Wenn keine Zeichen der Atropinwirkung innerhalb von 1o-2o Minuten erscheinen, kann eine Alkylphosphatvergiftung vermutet werden. Der umgekehrte Effekt schließt die Vergiftung aus. Physiostigmin wird notfalls als Antidot verwendet (Mofenson, 1974).

6.4. "in-vivo"-Test

Einen weiteren Hinweis auf eine Parathionintoxikation gibt der "in-vivo"-Test nach Geldmacher und Malinckerodt, wobei in eine nicht-resistente Drosophilafliegenkultur ein geeignetes Asservat (Erbrochenes, Magenspülwasser, Giftreste) eingespritzt wird. Je nach Giftkonzentration sterben die Tiere innerhalb von 1o-3o Minuten. Positiv ist der Test auch dann, wenn nach 24 Std. sämtliche Fliegen abgetötet sind (Hörr, 1978).

7. Richtlinien für die Behandlung

7.1 Antidottherapie

Eine Vergiftung mit Parathion macht eine sofortige Antidotgabe dringend erforderlich (Daunderer, 1975; Weger, 1977; Teitelbaum, 197o).
Es werden 5-5o mg Atropin i.v. in der ersten Viertelstunde nach einer Intoxikation gegeben. Liegt der Zeitpunkt der Vergiftung schon eine halbe Stunde zurück, werden bis zu 5oo mg Atropin i.v. injiziert. Dies zeigt, daß die klinisch-empirisch gefundene Toleranzgrenze für Atropin beim Alkylphosphatvergifteten außerordentlich hoch liegt. So können bis 5,o g Atropin in der ersten Stunde verabreicht werden. In jedem Falle sind allein die Leitsymptome, wie Nachlassen der erhöhten Sekretion und Salivation entscheidend, die längstens nach 2 Minuten nach einer ausreichenden Injektion auftreten sollen.

Ebenso soll sich die Atmung normalisieren und die Bradykardie aufgehoben werden. Zusätzlich können noch die Pupillenweite - sie sollte mittelweit sein - und die Entkrampfung der quergestreiften Muskulatur zur Beurteilung des Therapieerfolges herangezogen werden. Sind diese Symptome nicht oder nicht deutlich vorhanden, wird Atropin weiter in der ersten wirksamen Dosis i.v. nachgespritzt. Wie unter 4.2.2. erwähnt, wird eine zerstörte Cholinesterase erst nach 6 Wochen wieder neu synthetisiert. Die Atropinbehandlung muß somit - entsprechend der Symptomatik - evtl. wochenlang (!) durchgeführt werden. Die nikotinartige Wirkung (fibrilläre Zuckungen, Krämpfe, periphere Atemlähmung) wird durch Atropin nicht aufgehoben (Weger, 1977). Hier empfiehlt sich Diazepam oder Suxamethonium i.v. (Daunderer, 1978).

7.2. Elementarhilfe

Dem wachen Vergifteten wird soviel Flüssigkeit wie möglich zu trinken gegeben, am besten Fruchtsäfte, Tee oder Wasser. Jedoch keinen Alkohol und keine Milch. Parathion löst sich im Fett

der Milch besser auf und gelangt über Magen und Darm schneller ins Blut. In Bauchlage, mit herabhängendem Kopf, wird dann der Patient durch Reizung der Rachenhinterwand zum Erbrechen gebracht. Der Helfer sollte Gummihandschuhe tragen. Erbrechen beim Erwachsenen durch Apomorphin ist nur dann ratsam, wenn eine Schockprophylaxe und evtl. notwendige Intensivtheraphie möglich ist (Daunderer, 1978).
Im Falle der Alkylphosphate steht jedoch die Schwere der Vergiftung im Vordergrund. Nach erfolgtem Erbrechen können 1-2 mg Lorfan i.v. (bei Kindern o,1 - o,4 mg) den Brechvorgang beenden und die Atemdepression beheben (Daunderer-Weger, 1979). Kleinkinder werden mit Ipecacuanha-Sirup innerhalb von 1o-2o Minuten zum Erbrechen gebracht (1 Eßlöffel im 1. Jahr, 2. Jahr 2 Eßlöffel). Das Erbrochene ist für den Giftnachweis aufzubewahren. Der Vorgang des Trinkens und Erbrechens wird mehrmals wiederholt. Bei Patienten mit Atmungs- und Kreislaufinsuffizienz, bei Krampfenden oder Bewußtlosen darf kein Erbrechen ausgelöst werden (Daunderer-Weger, 1979). Anschließend werden ungefähr 5o Stück Kohletabletten (gut eine Handvoll) in einem Glas Wasser aufgelöst und dem Vergifteten zu trinken gegeben. Kohle bindet fast alle Gifte kurzfristig. Glaubersatz (z.B. 2 Eßl.) als Laxans wird hinzugegeben.

Kontaminierte Kleider werden sofort ausgezogen, die vergifteten Hautstellen mit Roticlean oder 5 %-iger Natriumbicarbonatlösung gewaschen (v. Clarmann, 1963). Auch mit Chloramin T oder mit alkalischer Seife und fließendem Wasser kann die Haut gespült werden. Zu vermeiden ist, die Haut durch Bürsten oder kräftiges Reiben zu hyperämisieren oder gar zu verletzen (Daunderer-Weger, 1979). Sind mehrere Helfer zur Stelle, sollte das Waschen des ganzen Körpers während mindestens 5 Minuten durchgeführt werden. Es können bis zu 95 % der Hautverunreinigung eliminiert werden, wenn nach Verwendung von 5 % Natriumbicarbonatlösung die Haut mit 75 %-igem Alkohol abgewaschen und schließlich mit Seife und Wasser behandelt wird (Fredriksson, 1961). Sind Giftspritzer ins Auge gelangt, wird dieses ektropiniert und mit fließendem Wasser oder 1,3 %-iger Natriumbicarbonatlösung gespült.

Möglichst frühzeitig muß einem drohenden Schock begegnet werden. Der Vergiftete wird flach gelagert und warm gehalten. Die Gefährdung des Retters durch Ausatmungsluft oder evtl. Giftreste ist möglich. Die Beatmung mit dem Beatmungsbeutel ist daher zu empfehlen. Bei der Mund zu Mund Beatmung muß nach dem Einblasen der eigenen Ausatemluft der eigene Mund jeweils rasch von der Ausatemluft des Vergifteten entfernt werden. Bei einem Bewußtlosen ist eine Intubation notwendig, insbesondere wenn die laryngealen Schutzreflexe des Vergifteten aufgehoben sind (Nachtwey, 1977).

Ist die Vergiftung noch nicht älter als 6-12 Stunden, wird als Cholinesteraseaktivator Obidoxim (1 Amp. Toxogonin*25o mg/ml) langsam i.v. hinzugegeben. Kinder erhalten 4-8 mg/kg KG Toxogonin. Die Toxogonin-Gabe möglichst erst nach erkennbar eingetretener Atropinwirkung geben! Die Dosis kann zweimal nach je zwei Stunden wiederholt werden. Toxogonin kann im Gegensatz zu Atropin nicht nach Wirkung dosiert werden. Eine Überdosierung kann die Intoxikation sogar noch verstärken (Nachtwey, 1977, Daunderer, 1975). Es hemmt in hoher Konzentration seinerseits die Esterasen und verstärkt den Laryngospasmus. Vermutlich begünstigt es auch das Auftreten von Kammerflimmern und -flattern (Moeschlin, 1972).

7.3. Entgiftung

Noch am Vergiftungsort ist bei massiver oraler Aufnahme der toxischen Substanzen eine Magenspülung vorzunehmen (v.Clarmann, 1963). Bewußtlose werden grundsätzlich nach Intubation, mit geblockter Manschette in Rückenlage gespült. Es wird hierzu warmes Leitungswasser (evtl. mit 2 % Natriumbicarbonatlösung) benötigt. Anschließend wird der Magen wieder geleert. Dieser Vorgang wiederholt sich bis mindestens vierzig Liter Spülflüssigkeit verbraucht sind. Dann werden 5o Kohlekompretten und 2 Eßlöffel Natriumsulfat in 15o ml Wasser aufgelöst und durch den Schlauch instilliert, der schließlich abgeklemmt und herausgezogen wird. Sofort nach der Magenspülung sind mehrere hohe Darmeinläufe indiziert, um bereits in den Darm gelangte Gifte

zu entfernen. Zu beachten ist hierbei, daß durch die hohen Atropindosen die Magen-Darm-Peristaltik aufgehoben ist (Daunderer, 1974; Daunderer-Weger, 1979; Okonek, 1975).

Trotz ergiebiger Magenspülungen ist noch am siebten Tag nach der Vergiftung unverändertes Nitrostigmin in Magensaft und Plasma nachgewiesen worden (Boelcke, 197o). Durch Nachresorption aus dem Magen und Rückverteilung aus Depots kommt es immer noch zur Nachphosphorylierung der Acetylcholinesterase.

Die orale Kohlegabe über eine Magensonde sollte noch in den ersten Tagen (täglich 5o Kompretten) fortgeführt werden. Im Anschluß an die Magenspülung soll ein hoher Darmeinlauf zur Entfernung der in die tieferen Darmabschnitte gelangten Giftmengen vor atropinbedingter Darmatonie erfolgen.

7.4. Komplikationen

Bei schweren Vergiftungen mit Alkylphosphaten muß immer mit einem Lungenödem und Herzstillstand gerechnet werden. Es muß dann mit sofortiger Herzdruckmassage begonnen werden. Bei schweren generalisierten Krämpfen kann mit Succinyl-CoA (Succinyl-Asta) relaxiert werden. Die Behandlung erfordert ferner einen Ausgleich des Wasser- und Elektrolythaushalts, Digitalisieren mit Digoxin (1 Amp. Lanicor i.v.) und Gaben von Cortison (8o-25o mg Urbason oder Solu-Decortin-H i.v.) oder Psyquil. Zur Sedierung ist Diazepam (Valium) indiziert. Beim kardiogenen Schock wird Dopamin (4 γ/kg/min) gegeben. Für genügende Zufuhr von Frischluft oder Sauerstoff soll Sorge getragen werden (Daunderer-Weger, 1975; Daunderer, 1978), die Blutgase kontrolliert werden.

Der Vergiftungsschock ist ein Volumenmangelschock. 5oo ml Neo-Plasmagel oder ein anderes Gelatinepräparat wird infundiert. Die Azidose wird mit hohen 8,4 % -igen Bikarbonat- oder Trispuffergaben bekämpft. α-Rezeptorenblocker eröffnen die Peripherie bei weiterbestehender Zentralisation: 3 Amp. Hydergin alle fünfzehn Minuten i.v; Dehydrobenzperidol (7,5 - 12,5 mg i.v.), Alupent (2o μ/min). Alupent wird als β-Stimulator auch im Stadium der Dezentralisation gegeben, nachdem der Volumenmangel

durch Plasmaexpander beseitigt worden ist (Daunderer, 1974).

Durch die Acidose nach einer Bewußtlosigkeit kann eine Hypercalcämie zu einer relativen Hypokaliämie hinzukommen. Es besteht dann eine erhöhte Digitalisempfindlichkeit (Daunderer-Weger, 1975). Nach Abfall des Serum-pH bessert sich das klinische Bild sofort durch Infusionen von Natriumbikarbonat (Boelcke, 197o) und zusätzlich 2o ml einer 2o %-igen Kalziumglukonatlösung (Moeschlin, 1972). Die zu Beginn der Alkylphosphatvergiftung meist auftretende Bradykardie wird durch die Antidotbehandlung mit Atropin in eine Tachykardie umgewandelt. Ebenso kann der Blutdruck leicht erhöht sein. Das Mittel der Wahl ist derzeit Isoptin, da es sowohl den Blutdruck senkt, als auch der Tachykardie entgegenwirkt; auch bei Vorhofextrasystolen ist es indiziert. Gegen Kammerextrasystolen wird Xylocain i.v. gegeben (Daunderer-Weger, 1975). Der Anaphylaxie wird mit Adrenalin (o,o5-o,1 mg i.v.) und Cortison begegnet (Daunderer, 1978).

Eine Antibiotikabehandlung wird unter der Schwere des Vergiftungsbildes auch prophylaktisch angewendet. Es wird ein Breitbandantibiotikum in den ersten Tagen wegen der Gefahr pulmonaler Infekte durch Klinikkeime und Nierenschädigung gegeben. Gegen Augenschmerzen, die durch Ciliarspasmen auftreten, hat sich eine Mischung von 1 % Homatropin und 4 % Kokainlösung (o,4 % Novesine) gut bewährt. Wiederholt werden 1-2 Tropfen dieses Präparates in beide Bindehautsäcke eingeträufelt (Korchmáros, 1979).

7.5. Asservierung

7.5.1. Allgemein

Da fast jede Vergiftung mit einer Straftat verbunden sein kann, werden Asservate beschriftet und in ausreichender Menge einer toxikologischen Untersuchung zugeführt; das sind Erbrochenes, Spülflüssigkeit, Kleider, Giftreste oder noch vorhandene, leere Behälter. Die Anforderungen an die Sicherheit des Beweises sind

entsprechend hoch. Die Asservierung erfordert oft besondere Maßnahmen. Ebenso denke man an Proben des zweiten und dritten Giftweges (Blut, Urin, Müller-Daumdeyer, 1977).

3.3.4. Exitus letalis

Das Bild des Toten ist nicht absolut typisch. Häufig steht auf Schaumpilz vor dem Mund und Nase, durch das in vielen Fällen auftretende Lungenödem. Charakteristisch sind dunkelblaurote bis blaugrüne Totenflecken wegen der durch Acetylcholin bewirkten Gefäßerweiterung. Die Füße sind oft bei exzessiver Totenstarre in Streckstellung fixiert, wobei die Oberarme rakenförmig dorsal flexiert erscheinen (Moeschlin, 1971). Eine starke Miosis hält noch lange Zeit über den Tod hinaus an (Namba, 1971).

Auch bei der Leiche ist die erniedrigte Cholinesterase im Blut und Strammium am wichtigsten für den Organophosphatnachweis. Parathion bleibt in der Leiche relativ stabil und läßt sich einigermaßen gut im Falle einer Exhumierung isolieren. Der Wirkstoff ist wegen der Verpuffung gering (Curry, 1965).

3.3.5. Therapie

Entscheidend für das Leben des mit Parathion Vergifteten sind die ersten 12 Minuten nach der Giftaufnahme. Die Antidotherapie, die Elementarhilfe und die Entgiftung muß sofort eingeleitet werden. Dies kann an Ort und Stelle oder während des Klinktransportes unter Atropinisierung (Notarztwagen oder Rettungshubschrauber) geschehen. Daumdeyer, 1978. Keinesfalls soll der Therapiebeginn durch Transportvorbereitungen verzögert werden.

8. Spezialitäten

8.1. Atropin

8.1.1. Eigenschaften

Atropin hemmt die Wirkung von Acetylcholin an den parasympathischen Nervenendigungen. Das die Bluthirnschranke passierende Atropin (Klimmer, 1971) ist also ein Mittel gegen die Acetylcholinwirkung und kein spezifisches Antidot gegen die organische Phosphorsäureesterverbindung. Es behebt die muskarinartigen Vergiftungserscheinungen, indem es mit dem Acetylcholin um die muskarinempfindlichen Rezeptoren konkurriert (Okonek, 1975).

8.1.2. Zusammensetzung und Anwendung

In einer 1 ml-Ampulle sind o,ol g Atropinsulfat (= lo mg) enthalten. Es gibt Ampullen à lo ml in Packungen zu 1 Ampulle, 5 und 25 Ampullen (Daunderer, 1975).

8.1.3. Wirkung

Atropin bewirkt Mundtrockenheit, Hemmung der Schleim- und Schweißsekretion, Erweiterung der Pupillen und Tachykardie. Es vermindert den Tränenfluß und wirkt krampflösend auf die glatte Muskulatur des Magendarmtraktes, der Harnwege und vor allem der Atemwege. Günstiger Beeinflussung unterliegen auch die zentralnervösen Effekte (Unruhe, Krämpfe).

8.1.4. Antidot

Physiostigmin ist das Antidot zu Atropin. Die Dosis beträgt 2 mg i.v. (o,o2-o,o6 mg/kg KG). Sie wird bei Bedarf 1-,2-, 4- oder 8-stündlich wiederholt, d.h. bis zum offensichtlichen Wirkungseintritt. Bei Alkylphosphatvergiftungen kommt es nicht zur Anwendung, jedoch bei fälschlicher Anwendung von hochdosiertem Atropin.

8.2. Obidoxim

8.2.1. Eigenschaften

Die kausale Antidotbehandlung der Alkylphosphatvergiftung besteht in der Applikation von Oximen. Die durch die Phosphorsäureester blockierte Acetylcholinesterase wird reaktiviert, die organischen Phosphorverbindungen somit inaktiviert (Klimmer, 1971).

Die Pyridiniumoxime weisen in ihrem Molekül eine reaktive Gruppe auf, die mit dem Phosphorsäureester der Organophosphorsäureester an ihrer anionischen Stelle eine Verbindung eingeht und diese von der Esterase verdrängt. Von dem Oxim wird der Alkylphosphatrest auf Wasser übertragen, wobei eine inaktive Alkylphosphorsäure entsteht (Zech, 1967). Als therapeutisch sichtbare Wirkung werden die nikotin- und muskarinartigen Symptome gebessert (Leuzinger, 1971).

8.2.2. Zusammensetzung und Anwendung

8.2.2.1. Toxogonin (Merck)

Ein Bis- (4-hydroxy-imino-methyl-pyridinium- (1)-methyl) --ätherdichlorid, das vor allem in der BRD, Schweiz und in Schweden verwendet wird.
Toxogonin Merck ist in Ampullen mit 1 ml (25o mg) erhältlich. Die Ampullen sind jahrelang haltbar. Für gefährdete Fabrikbetriebe und Militär werden automatische Selbstspritzampullen à 1 ml (25o mg) bereitgestellt. Verwendet werden sie unter dem Namen Autule für die i.m.-Injektion von ca. 3 mg/kg KG. Durch diese Applikationsweise wird in zwanzig Min. ein Blutspiegel von ungefähr 6 µ/ml erreicht (Moeschlin, 1972).

8.2.2.2. PAM

Ein Pyridin-2-aldoxim-N-methyl-jodid-chlorid oder -methansulfonat, das hauptsächlich in angelsächsischen Ländern bevorzugt wird. Das Antidot "PAM Bayer" wird in Trockenampullen mit o,5 g

Substanz abgegeben, die in den hinzugefügten 25 ml "Aqua bidestillata sterilisata" aufzulösen ist (Namba, 1971).

8.2.3. Wirkung

Zur Reaktivierung der Acetylcholinesterasen hat sich Obidoxim bewährt, das bei E 6o5 Vergiftungen nur an den ersten 2 Tagen gegeben werden darf. Nach dieser Zeit ist die Bindung des Phosphorsäureesters an der esteratischen Seite der Cholinesterase so fest geworden, daß eine Reaktivierung nicht mehr möglich ist ("Alterung") (Weger, 1977). Bei der üblichen Dosierung der Reaktivatoren ist kein zusätzlicher Schaden zu befürchten (Erdmann, 1968).

8.3. Serumcholinesterasen

Eine Ampulle des i.v. applizierbaren Präparates Serumcholinesterase enthält ebensoviele aktive Cholinesterasen wie das Plasma von 5oo ml Blut. Ein gemessener Überschuß an unverändertem Alkylphosphat wird durch die injizierte Cholinesterase sofort gebunden. In vitro-Versuche haben gezeigt, daß die Menge einer Trockensubstanz-Ampulle Serumcholinesterase (= 45 mg) weniger als ein Zehntausendstel der geschätzten LD_{50} eines Alkylphosphates stärkerer Toxizität, z.B. Parathion, verbrauchen kann (Okonek, 1975). Die gesamte substituierte Cholinesterase wird dadurch inaktiviert. Sie kann weder ins Gewebe diffundieren, noch weiter enzymatisch wirksam werden. Die Initialtherapie mit Serumcholinesterasen ist daher praktisch wirkungslos.

8.4. Blutaustauschtransfusionen

Im Wesentlichen gelten die gleichen Überlegungen wie für die Serumcholinesterase-Infusionen. Es können o,o6 % der Gesamtdosis des Giftes entfernt werden (Hollmann, 1973). Die Blut- und Gewebespiegel von Nitrostigmin werden durch diese Behandlungsmethode nicht signifikant beeinflußt (Okonek, 1976). Deutliche,

klinische Erfolge mit Blutaustauschtransfusionen am Menschen, wobei die Erythrozytenesterasen-Aktivität für zwei bis drei Tage über die kritische Grenze angehoben werden konnte, sind darauf zurückzuführen, daß die unphysiologischen Acetylcholinspiegel im Blut durch die zugeführten Blutesterasen beseitigt werden können (Boelcke, 197o; Goebel 1969). Eine Transfusion von Frischblut kann also bei erhaltener Restaktivität der Acetylcholinesterasen für die Besserung des Vergiftungsbildes verantwortlich sein.

Sind jedoch bei einer schweren Intoxikation keine esteratischen Aktivitäten mehr meßbar, wird die zugeführte enzymatische Aktivität sofort durch den Parathionüberschuß gehemmt. Ein "Abbau" des Alkylphosphates gilt dann toxikologisch als nicht relevant (Okonek, 1975).

8.5. Hämodialyse

Der Dialyseeffekt beim Versuch Parathion direkt aus dem Organismus zu eliminieren, ist schlecht. Dieses Ergebnis wird durch den lipophilen Charakter der Substanz erklärt. Nitrostigmin ist nicht dialysabel. Die Methode ist in der Praxis erfolglos.

8.6. Hämoperfusion

Während beschichtete Aktivkohle, Haemocol oder XADH mit Blut perfundiert wird, können daran toxische Substanzen adsorbiert werden. Bisher waren sowohl bei exogenen (Chang-Coffey, 1973) als auch bei endogenen (Gazzard, 1974) Vergiftungen gute Erfolge mit diesem Verfahren zu verzeichnen. Auch die guten Adsorptionsergebnisse von beschichteter Aktivkohle für Nitrostigmin in in-vivo-Versuchen lassen den Einsatz dieser therapeutischen Methode auch bei Parathionintoxikationen rechtfertigen. Nach 1 1/2 Stunden Perfusionsdauer werden nur noch 5o % der Anfangskonzentration im zirkulierenden Blut gemessen (Okonek, 1975).

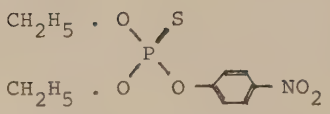
8.7. Solcoseryl

Solcoseryl ist ein niedermolekularer Wirkstoff aus enteiweißtem Blut junger Kälber. In langen Versuchsreihen wird eine mehrfache LD_{50} Paraoxon weiblichen Ratten s.c. appliziert. Die Serumaktivitäten der Enzyme GOT, GPT, GLDH, SHD, CPK und auch ChE werden über 2 Tage bestimmt. Die ermittelten Werte der Enzymaktivitäten zeigten, daß bei Zusatz von Solcoseryl zu Toxogonin und Atropin ein Anstieg verhindert wurde. Die Ch-E-Aktivität entsprach sogar 36 Stunden später dem Kontrollwert.

Die Wirkung von Paraoxon im Initialstadium der Vergiftung wird sowohl im Zusammenhang mit der sich aus der respiratorischen Insuffizienz ergebenden Hypoxie und Azidose als auch mit der Hemmung der ATPasen-Aktivität mit Reduzierung des Energiestoffwechsels erklärt. Die Solcoserylwirkung wird als Aktivierung des gestörten Energiestoffwechsels interpretiert (Hettwer, 1978). Von klinischer Erprobung wurde bisher nicht berichtet.

9. Zusammenfassung

9.1. Name: Parathion
chemische Formel:



Sonstige Synonyma: -o,o-Diäthyl-O-P-nitrophenyl-thiophosphorsäureester; -o,o-Diäthyl-o-(4-nitrophenyl-)-monothiophosphat
Hinweise: Enthalten in E 605, E 605 forte, Parathion forte, Parathion P-O-X Konz., E 605 Spritzpulver, E 605 Combi, Folidol Öl.

9.2. Beschaffenheit:

Braungelbe bis dunkelbraune,ölige Flüssigkeit mit knoblauchähnlichem Geruch. Jedoch blaue Warnfarbe (z.B. E 605). Schwerlöslich in Petroläther und Mineralöl, wenig löslich in Wasser, gut löslich in Estern, Alkoholen, Ketonen, Äthern, aromatischen Kohlenwasserstoffen, in tierischen und pflanzlichen Ölen und Fetten.
Molekulargewicht: 291,27
Schmelzpunkt: 6,1 °C

9.3. Verwendung:

Schädlingsbekämpfungsmittel;sehr wirkungsvolles Kontakt-, Fraß- und Inhalationsgift.

9.4.1. Stoffwechselverhalten:

Giftung durch Umsetzung des Parathion zum Diäthyl-p-nitrophenyl-phosphorsäureester. Hierbei wird der Schwefel durch Sauerstoff im mikrosomalen Enzymsystem der Leber ersetzt.

9.4.2. Wirkungscharakter:

Hemmung der enzymatischen Aktivität der Cholinesterasen und endogene Acetylcholinvergiftung. Betroffen sind motorische End-

platten und das ZNS, ebenso muskarin- und nikotinartige Wirkung am vegetativen Nervensystem.
Sehr langsame Dephosphorylierung des Enzyms. Abbau der toxischen Metabolite in der Leber. Das Hydrolyseprodukt p-nitrophenol wird über die Niere ausgeschieden.

9.4.3. Toxizität

Toxische Dosis: Vergiftungserscheinungen schon bei kleinsten Mengen.
Letale Dosis: Für den reinen Wirkstoff Werte von 1,5-15 mg/kg KG eines Erwachsenen; für Kinder ca. 2 mg.

9.5. Symptome und klinische Befunde:

Schleim- und Schweißbildung, Miosis, Bronchosekretion mit Bronchokonstriktion, Bradykardie, fibrilläre Zuckungen, Krämpfe.

Volumenmangelschock oder kardiogener Schock. Azidose, Hypoxämie, Hypercalcämie, relative Hypokaliämie, Abfall des Serum-pH, Brady- oder Tachykardie, Blutdruck leicht erhöht, Kammerextrasystolen.

9.6. Nachweis

9.6.1. Bestimmung der Cholinesterasenaktivität durch manometrische Methode
potentiometrische Methode: (Eche o,75 ΔpH/Std.)
(Pche o,82 ΔpH/Std.)
Gaschromatographie
UV-Spektroskopie: 275 nm für Nitrostigmin
318 nm für p-Nitrophenol
4o2 nm für p-Nitrophenolnatrium
Papierchromatographie (blaue Flächen auf gelbem Grund).
Colorimetrische Methode
Testpapierverfahren (Acholest, Merckotest)

9.6.2. Nachweis für p-Nitrophenol im Urin.

9.6.3. Therapeutischer Test (i.m.-Injektion von 1-2 mg Atropin beim Erwachsenen oder o,o5 mg/kg KG beim Kind).

9.6.4. "In-vivo"-Test mit Drosophilafliegenkultur und Asservaten.

9.7. Behandlungsrichtlinien

9.7.1. Antidottherapie: 5-5o mg Atropin i.v. in der ersten Viertelstunde (bis zu 5oo mg Atropin i.v. nach einer halben Stunde nach der Intoxikation) bis zum Wirkungseintritt.
Diazepam oder Suxamethonium.
Obidoxim (1 Amp. Toxogonin = 25o mg/ml) in den ersten 6-12 Std; Kinder erhalten 4-8 mg/kg KG Toxogonin. Wird erst nach eingetretener Atropinwirkung gegeben!

9.7.2. Elementarhilfe: Erbrechen, Waschen, Entfernen kontaminierter Kleider, Freihalten der Atemwege, Bauchlage, künstliche Beatmung, Schockprophylaxe.

9.7.3. Entgiftung: Magenspülung (mindestens 4o Liter Spülflüssigkeit), Kohle, Darmspülungen.

9.7.4. Transport: Klinikbehandlung obligatorisch.

9.7.5. Asservierung: Erbrochenes, Spülflüssigkeit, Kleider, Giftreste, leere Behälter, Blut, Urin.

9.8. Besonderheiten: Als unterstützende Therapiemaßnahme ist z.Zt. nur die Hämoperfusion empfehlenswert, während die Therapie mit Serumcholinesterasen durch Blutaustauschtransfusionen oder Hämodialyse erfolglos ist.

1o. Literaturhinweise

(1) Annis, J.W.; J.W. Williams: J. Amer.med.Ass. 152,594; 1953.

(2) Ariens, A.Th.; E. Meeter, O.L. Wolthuis,R.M.J. van Benthem: Experientia 25, 57; 1969.

(3) "Bayer" Leverkusen: E 6o5, seine Eigenschaften und seine Wirkung, Brosch. 1953.

(4) Boelcke, G.;G. Döring, W.D. Erdmann, I. Richtering, H. Wolf: Dtsch. Med. Wschr. 95(5), 227--23o; 197o.

(5) Boelcke, G.; J.-W. Gaaz: Arch. Toxikol. 26, 93-1o1; 197o.

(6) Boelcke, G.; L. Kamphenkel: Arch. Toxikol. 26 (3), 21o-219; 197o.

(7) Boelcke, G.; und Mitarbeiter: Arzneimittel-Forsch. 2o,77o-774; 197o.

(8) Boelcke, G.; und Mitarbeiter: Dtsch.Med.Wschr. 95 (21), 1175--1178; 197o

(9) Boelcke, G.; und Mitarbeiter: Dtsch.Med.Wschr. 95 (21), 2516--2521; 197o.

(1o) Brookes, V.J.: Poisons; 2. Ausg., 29 und 92-93; 196o.

(11) Brugsch-Klimmer: Vergiftungen im Kindesalter; 2. Aufl., 229; 1966

(12) Chang, C.C.; T.F.Chen, Sing-Tai Chuang: J. Physiol. 23o, 613; 1973.

(13) Chang, T.M.S.; J.F.Coffey, P. Barré und Mitarbeiter: Canad. Med. Ass. J. 1o8,429; 1973.

(14) v. Clarmann, M.: Dtsch.Med.Wschr. 88, 22o6-22o7; 1963.

(15) v. Clarmann, M.; M. Geldmacher-v.Mallinckrodt: Arch. Toxikol. 22, 2; 1966.

(16) Curry, A.S.: Poison Detection in Human Organs, 245; Aufl. 1969.

(17) Daunderer, M;: Ther. Gegenw. 113, 954; 1974.

(18) Daunderer, M.; Akute Intoxikationen, Urban & Schwarzenberg Verlag, 2.Aufl.; 198o

(19) Daunderer, M.N. Weger: Vergiftungen, Springer Verlag; 2. Aufl., 1979.

(2o) Daunderer, M.: Antidota, Dr. Franz Köhler Chemie KG., 1975.

(21) Daunderer, M.: Vergiftungstherapie-Antidota, Fortschr. Med. 96, 1313-1317; 1978.

(22) Dtsch. Raiffeisen: Pflanzenbehandlungsmittel, Produkteverzeichnis, Deutsche Raiffeisen-Warenzentrale, Ausgabe 1979

(23) Durham, W.F.; W.J. Hayes: Arch. Environm, Hlth 5 ,21; 1962.

(24) Eckert, H.; J. Franz: Sandorama 3, 11-15; 1977.

(25) Edson, E.F.: World Crops, 1, Ausg. 1958

(26) Eichler, J.: Kompendium der Anaesthesiologie; G. Fischer Verlag; 1974.

(27) Erdmann, W.D.: Arch. Toxikol. 24, 3o-4o; 1968.

(28) Fredriksson, T.: Arch. Environm. Hlth. 3, 185; 1961.

(29) Freundt, K.J.: Med. Welt 39, 1864-1867; 1976.

(3o) v. Gaisberg, V.; K. Dieterle: Dtsch. Ärztebl. 64, 1791; 1967.

(31) Gazzard, B.G.; M.J.Weston und Mitarbeiter: Lancet 1, 13o1; 1974

(32) Geldmacher-v.Mallinckrodt, M.; U. Rabast,H.H.Lindorf: Arch. Toxikol. 25, 223-228; 1969.

(33) Goebel, R.; R. Zeichen, W. Gießauf: Wien, Med. Wschr. 119,649-651; 1969.

(34) Graf, E.; Fr.R.Preuß: Gadamers Lehrbuch der chemischen Toxikologie und Anleitung zur Ausmittelung der Gifte, Band I, 43; 1971.

(35) Gros, H.: Med.Welt 16, 1535; 1965.

(36) Günther, R. und Mitarbeiter: Med.Klin. 66 (21), 785-788; 1971.

(37) Hazleton, L.W.; R.J.Weir: Industrial Hygiene and Toxicology Vol. III; Toxicology, 1935; Fasse and Irish; 1967.

(38) Hettwer, H.; L. Gandawidjaja: Phosphorsäureester-Vergiftung und Antidottherapie, Arzneim. Forsch./DrugRes. 28 (II), Heft 8; 1978.

(39) Hoerr, B.: Die Vergiftung mit Carbamat-Insektiziden; Dissertationsschrift, Techn. Univ.,München, Med. 1978.

(4o) Hollmann, H.H.: Tierexperimentelle Untersuchungen über den therapeutischen Effekt von Blutaustauschtransfusionen bei der Vergiftung mit Nitrostigmin; Göttingen; 1973.

(41) Hoogendam, I. und Mitarbeiter: Arch. Environm. Hlth 4, 86; 1962.

(42) Jarczyk, H.J.: Pflanzenschutznachrichten "Bayer" 19 (Heft 1), 1-35;1965.

(43) Kaloyanova-Simeonova,F.; E. Fournier: Les Pesticides et l'Homme, 45; Ausg. 197o.

(44) Kibler, W.B.: Toxicol.Appl.Pharmacol. 25, 117; 1973.

(45) Klemm, D. und Mitarbeiter: Med.Klin. 63, 94; 1968.

(46) Klimmer, O.R.: Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel; Hattingen, Hundt Verlag, 1971.

(47) Klingenberg, H.G.: Med. Welt 25 (8), 297; 1974.

(48) Knolle, J.: Klin.Wschr. 48, 1157-1168; 197o.

(49) Korchmáros, I.: Szemészet, Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1979.

(5o) Kuschinsky, G.; H.Lüllmann: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie; G. Thieme Verlag, 2o5; 1974.

(51) Leuzinger, S.; A. Pasi; R. Dolder: Schweiz. Med. Wschr. 1o1 Nr. 16, 563-569; 1971.

(52) Lohs, K.H.: Dtsch. Militärverlag, Berlin, 35; 1967.

(53) Lohs, K.H.; G.V. Fischer, W. Dedek: Chemisch-toxikologische Aspekte des Alkylierungsvermögens pestizider Phosphorsäureester; Akademie Verlag, Berlin; 1976.

(54) López, C.: Int. Arch. Arbeitsmed.26,5o-62, 197o.

(55) Milby, T.H.: Jama 216 (13); 1971.

(56) Moeschlin, S.: Klinik und Therapie der Vergiftung; 5. Auflage; 1972.

(57) Mofenson, H.C.; J.Greensher: Pediatrics 54, 336-342; Sept. 1974.

(58) Moore, W.K.S.: Brit. J. Industr. Med. 13,214; 1956.

(59) Müller E.; Daunderer,M.: Ärztliche Sofortmaßnahmen in Praxis und Bereitschaftsdienst. Urban & Schwarzenberg Verlag, 1. Aufl. 1977.

(6o) Nachtwey, W.: Dtsch. Ärztebl. 1,23/24; 1977.

(61) Namba, T.: Bull.Wld.Hlth.Org. 44, 289-3o7; 1971.

(62) Namba, T.; C.T. Nolte, J. Jackrel, D.Grob: Amer. J. Med. 5o, 475; 1971.

(63) Nelson, D.L.; C.R. Crawford: Clin.Toxicol. 5 (2), 223-23o; 1972.

(64) Nishimura, H.; T. Tanimura: Clinical Aspects of the Teratogenicity of Drugs, 23o, 282; 1976.

(65) Okonek, S.: Internist 16, 123-13o; 1975.

(66) Okonek, S.; H. Hollmann, G. Boelcke: Med. Welt 27 (8), 351; 1976

(67) Prinz, H.J.: Dtsch. Ärztebl. 64, 1845; 1967.

(68) Sandifer, S.H.: Pediatrics 53, 843-844; Mai, 1974.

(69) Schuster, H.P.; H. Hückner: Zur Deutung und Behandlung pulmonaler Störungen bei akuten Alkylphosphatintoxikationen; Notfallmedizin 628-63o,4; 1978.

(7o) Siegenthaler, W.: Klinische Pathophysiologie, G. Thieme Verlag, Stuttg., 912; 1973.

(71) Sidell, F.R.: Clin. Toxikol. 7 (1), 1-17, 1974.

(72) Staudacher, H.L.; R.Schubert: Verh. dtsch. Ges. inn.Med. 1967

(73) Teitelbaum, D.T.: Jama 217 (12); 197o

(74) Weger, N.: Fortschr. Med. 95.Jg, Nr. 4o, 24o9-2412; 1977

(75) Williams, R.T.: Detoxication Mechanismus, 7o2; 1959.

(76) Wirth; Hecht, Gloxhuber: Toxikologie-Fibel; 2. Aufl. 1971.

(77) Wolfsie, J.H.; G.D. Winter: Arch. Ind. Hyg. Occupational Med. 9, 396; 1954.

(78) "World Health Organization": Data sheets on Pesticides, No. 6, 1-12, Parathion; 1975.

(79) Zech, R.; W.D. Erdmann, H. Engelhard: Arzneimittel-Forsch. 17, 1169-12o2; 1967.

Lebenslauf

Walter Ziß

29.4.1948	Geburt in München Vater: Reg.-Baumeister, Dipl.-Ing. Wilhelm Ziß Mutter: Hedy Meyer, geb. Altenöder, gesch. Ziß
1955 bis 1958	Volksschule Schaan, Fürstentum Liechtenstein
1958 bis 1959	Volksschule am Bayernplatz München
1959 bis 1969	Oskar-von-Miller-Gymnasium München
28.6.1969	Zeugnis der Reife
Februar 197o bis August 1971	Ziviler Ersatzdienst am Krankenhaus München-Schwabing
1971	Ludwig-Maximilians-Universität München, Fachbereich Physik
1972	Fachbereich Humanmedizin
13.1o.1972	Naturwissenschaftliche Vorprüfung abgelegt.
3o.4.1974	Ärztliche Vorprüfung abgelegt.
25.5.1975	1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung abgelegt.
16.4.1977	Ehe geschlossen mit Dr.med.dent. Eva Ziß, geb. Korchmáros
31.5.1977	2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung abgelegt.

April 1977 bis März 1978	Praktisches Jahr
23.5.1978	3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung abgelegt.
8.11.1978	Approbation als Arzt
1.12.1978	Assistenzarzt an der HNO-Universitätsklinik München (Prof. H.H. Naumann)